

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

10/531366

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035616 A3

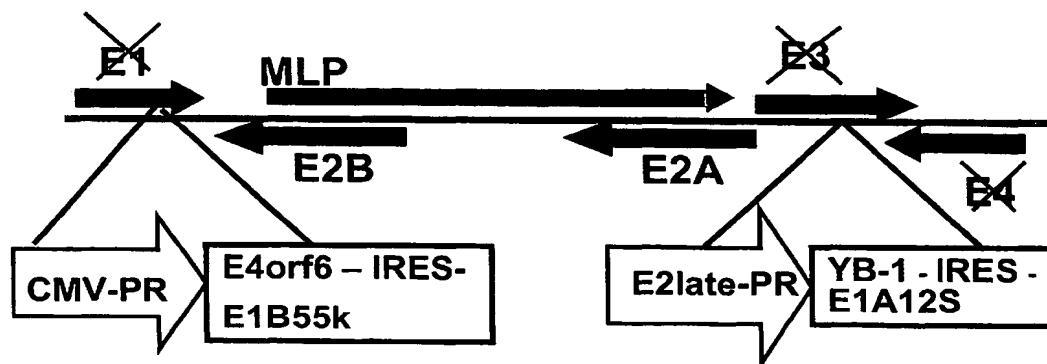
- | | |
|---|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 7/01,
15/861, A61K 35/76, 48/00, A61P 35/00</p> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011427</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Oktober 2003 (15.10.2003)</p> <p>(25) Einreichungssprache: Deutsch</p> <p>(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch</p> <p>(30) Angaben zur Priorität:
102 48 039.7 15. Oktober 2002 (15.10.2002) DE
103 22 530.7 19. Mai 2003 (19.05.2003) DE
103 24 085.3 27. Mai 2003 (27.05.2003) DE
PCT/EP03/05583 27. Mai 2003 (27.05.2003) EP</p> | <p>(71) Anmelder und
(72) Erfinder: HOLM, Per, Sonne [DK/DE]; Meisenstr. 27,
82256 Fuestenfeldbruck (DE).</p> <p>(74) Anwalt: BOHMANN, Armin, K.; Bohmann & Loosen,
Sonnenstr. 8, 80331 München (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten (<i>national</i>): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.</p> <p>(84) Bestimmungsstaaten (<i>regional</i>): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),</p> |
|---|--|

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ADENOVIRUS EXPRESSING GENES IN REVERSE ORDER AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ADENOVIRUS MIT UMGEKEHRTER REIHENFOLGE DER EXPRESSION VON GENEN UND VERWEN-
DUNG DAVON

XvirPSJL1



(57) Abstract: The invention relates to an adenovirus expressing a first protein which is selected among the group comprising an E1B protein and an E4 protein prior to a second protein that is selected among the group comprising an E1A protein, i.e. the order in which adenoviral genes are expressed is reversed. Said virus is used for the production of a medicament or for replication in cells. The inventive medicament is suitable especially for treating tumors that are multiresistant to cytostatic agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen Adenovirus, der ein erstes Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1B-Protein und ein E4-Protein umfasst, vor einem zweiten Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1A-Protein umfasst, exprimiert, d.h. eine Umkehrung der Reihenfolge der Expression von adenoviralen Genen. Verwendung des Virus zur Herstellung eines Medikamentes oder zur Replikation in Zellen. Das Medikament ist insbesondere für die Behandlung von Tumoren, die gegen Zytostatika Mehrfachresistenz aufweisen.

WO 2004/035616 A3



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**Recherchenberichts:**

27. Mai 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N7/01 C12N15/861 A61K35/76 A61K48/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C12N A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 053711 A (HOLM PER SONNE) 11 July 2002 (2002-07-11)	6-8,10, 14,15, 20-34, 39-41, 44-74, 77-88
A	page 13, paragraph 3 -page 14, paragraph 1 page 14, paragraph 5 page 16, paragraph 4 -page 17, paragraph 1; figure 2	1-5,9, 11-13, 16-19, 35-38, 42,43, 75,76
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2004

Date of mailing of the international search report

15. 04. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

IDA Christensen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11427

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 70951 A (JUERCHOTT KARSTEN ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); ROYER HANS DIETER () 27 September 2001 (2001-09-27) page 2, paragraph 2 page 3, line 7 - line 8 ---	21,22, 24-28, 32,49-62
X	WO 98 46779 A (GREGORY RICHARD J ;ARMENTANO DONNA (US); GENZYME CORP (US); KAPLAN) 22 October 1998 (1998-10-22) page 7, line 24 -page 9, line 6 ---	6,8,14, 15, 32-34, 45-51, 54-62
A	---	1-5
A	PER S. HOLM ET AL: "YB-1 Relocates to the Nucleus in Adenovirus-infected Cells and Facilitates Viral Replication by Inducing E2 Gene Expression through the E2 Late Promoter" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 12, 22 March 2002 (2002-03-22), pages 10427-10434, XP002237181 page 10428, column 1, paragraph 2 ---	1-88
A	XIAO-SONG HE ET AL: "Construction of adenoviral and retroviral vectors coexpressing the genes encoding the hepatitis B surface antigen and B7-1 protein" GENE, vol. 175, 1996, pages 121-125, XP002271965 abstract ---	43,44
A	CARLA HEISE ET AL: "An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy" NATURE MEDICINE, vol. 6, no. 10, October 2000 (2000-10), pages 1134-1139, XP002260277 page 1138, column 2, paragraph 2 ---	1-88
A	JA HOWE ET AL: "Evaluation of E1-Mutant Adenoviruses as Conditionally Replicating Agents for Cancer Therapy" MOLECULAR THERAPY, vol. 2, no. 5, November 2000 (2000-11), pages 485-495, XP002260276 figure 1 page 486, column 2, paragraph 2 --- -/--	1-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11427

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>I GANLY ET AL: "Replication and cytolysis of an E1B-attenuated adenovirus in drug-resistant ovarian tumour cells is associated with reduced apoptosis" GENE THERAPY, vol. 8, 2001, pages 369-375, XP002260275 page 374, column 1, paragraph 4 -----</p>	1-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11427

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02053711	A	11-07-2002	DE	10065504 A1	04-07-2002
			DE	10150945 A1	17-04-2003
			CA	2433071 A1	11-07-2002
			WO	02053711 A2	11-07-2002
			EP	1346058 A2	24-09-2003

WO 0170951	A	27-09-2001	DE	10015413 A1	27-09-2001
			AU	5611701 A	03-10-2001
			WO	0170951 A2	27-09-2001

WO 9846779	A	22-10-1998	US	6100086 A	08-08-2000
			AU	727992 B2	04-01-2001
			AU	7133598 A	11-11-1998
			CA	2286580 A1	22-10-1998
			EP	0975785 A1	02-02-2000
			JP	2001524822 T	04-12-2001
			WO	9846779 A1	22-10-1998
			US	6358507 B1	19-03-2002
			US	2002028194 A1	07-03-2002

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11427

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N7/01 C12N15/861 A61K35/76 A61K48/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C12N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 053711 A (HOLM PER SONNE) 11. Juli 2002 (2002-07-11)	6-8,10, 14,15, 20-34, 39-41, 44-74, 77-88
A	Seite 13, Absatz 3 -Seite 14, Absatz 1 Seite 14, Absatz 5 Seite 16, Absatz 4 -Seite 17, Absatz 1; Abbildung 2	1-5,9, 11-13, 16-19, 35-38, 42,43, 75,76
	---	-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15. 04. 2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

IDA Christensen

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 70951 A (JUERCHOTT KARSTEN ;MAX DELBRUECK CENTRUM (DE); ROYER HANS DIETER () 27. September 2001 (2001-09-27) Seite 2, Absatz 2 Seite 3, Zeile 7 - Zeile 8 ---	21,22, 24-28, 32,49-62
X	WO 98 46779 A (GREGORY RICHARD J ;ARMENTANO DONNA (US); GENZYME CORP (US); KAPLAN) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) Seite 7, Zeile 24 -Seite 9, Zeile 6 ---	6,8,14, 15, 32-34, 45-51, 54-62
A	---	1-5
A	PER S. HOLM ET AL: "YB-1 Relocates to the Nucleus in Adenovirus-infected Cells and Facilitates Viral Replication by Inducing E2 Gene Expression through the E2 Late Promoter" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 277, Nr. 12, 22. März 2002 (2002-03-22), Seiten 10427-10434, XP002237181 Seite 10428, Spalte 1, Absatz 2 ---	1-88
A	XIAO-SONG HE ET AL: "Construction of adenoviral and retroviral vectors coexpressing the genes encoding the hepatitis B surface antigen and B7-1 protein" GENE, Bd. 175, 1996, Seiten 121-125, XP002271965 Zusammenfassung ---	43,44
A	CARLA HEISE ET AL: "An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy" NATURE MEDICINE, Bd. 6, Nr. 10, Oktober 2000 (2000-10), Seiten 1134-1139, XP002260277 Seite 1138, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-88
A	JA HOWE ET AL: "Evaluation of E1-Mutant Adenoviruses as Conditionally Replicating Agents for Cancer Therapy" MOLECULAR THERAPY, Bd. 2, Nr. 5, November 2000 (2000-11), Seiten 485-495, XP002260276 Abbildung 1 Seite 486, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-88

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>I GANLY ET AL: "Replication and cytolysis of an E1B-attenuated adenovirus in drug-resistant ovarian tumour cells is associated with reduced apoptosis"</p> <p>GENE THERAPY, Bd. 8, 2001, Seiten 369-375, XP002260275 Seite 374, Spalte 1, Absatz 4</p> <p>-----</p>	1-88

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11427

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02053711	A	11-07-2002	DE 10065504 A1 04-07-2002
			DE 10150945 A1 17-04-2003
			CA 2433071 A1 11-07-2002
			WO 02053711 A2 11-07-2002
			EP 1346058 A2 24-09-2003
WO 0170951	A	27-09-2001	DE 10015413 A1 27-09-2001
			AU 5611701 A 03-10-2001
			WO 0170951 A2 27-09-2001
WO 9846779	A	22-10-1998	US 6100086 A 08-08-2000
			AU 727992 B2 04-01-2001
			AU 7133598 A 11-11-1998
			CA 2286580 A1 22-10-1998
			EP 0975785 A1 02-02-2000
			JP 2001524822 T 04-12-2001
			WO 9846779 A1 22-10-1998
			US 6358507 B1 19-03-2002
			US 2002028194 A1 07-03-2002